

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

AH



(51) 国際特許分類6 A61K 38/07	A1	(11) 国際公開番号 WO97/49419  (43) 国際公開日 1997年12月31日(31.12.97)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02015</p> <p>(22) 国際出願日 1997年6月11日(11.06.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/165612 1996年6月26日(26.06.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒533 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP)</p> <p>(71) 出願人 ; および</p> <p>(72) 発明者 西田輝夫(NISHIDA, Teruo)(JP/JP) 〒755 山口県宇部市上野中町1-34-304 Yamaguchi, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 中村雅胤(NAKAMURA, Masatsugu)(JP/JP) 〒631 奈良県奈良市三松2丁目12番3-205号 Nara, (JP) 中田勝彦(NAKATA, Katsuhiko)(JP/JP) 〒633 奈良県桜井市大字箸中531番地の1 Nara, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 岸本瑛之助, 外(KISHIMOTO, Einosuke et al.) 〒542 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナビル3階 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, CN, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: OPHTHALMIC DRUG COMPOSITIONS</p> <p>(54)発明の名称 眼科用医薬組成物</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The minimum activity-exhibiting site of substance P has now been found and the action of a compound consisting of the units constituting the minimum site on the ophthalmic region has been elucidated, on the basis of which the following ophthalmic drug compositions containing the above compound as the active ingredient are provided: an ophthalmic drug composition (particularly corneal disease remedy) containing as the active ingredient Phe-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub> or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a corneal disease remedy (particularly elongation accelerator for corneal epithelium) containing as the active ingredients Phe-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub> or a pharmaceutically acceptable salt thereof and insulin-like growth factor-I. These preparations preferably take the dosage form of eye drops.</p>		

(57) 要約

本発明は、サブスタンス P の最小活性発現部位を見つけ出し、その最小単位の化合物の眼科領域についての作用を解明し、これを有効成分とする眼科用医薬組成物を提供することを目的とする。本発明は P h e - G l y - L e u - M e t - N H<sub>2</sub> またはその医薬として許容される塩類を有効成分とする眼科用医薬組成物、特に角膜障害治療剤である。また、本発明は P h e - G l y - L e u - M e t - N H<sub>2</sub> またはその医薬として許容される塩類、およびインシュリン様成長因子 - I を有効成分とする角膜障害治療剤、特に角膜上皮伸展促進剤である。好ましい剤型は点眼剤である。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロベニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GR	ギリシャ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MD	モルドバ共和国	TD	チャド
BE	ベルギー	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GU	グアドループ	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MR	モロッコ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MW	モザンビーク	UA	ウクライナ
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CG	コンゴ	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CI	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KR	韓国	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ共和国	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦		
DE	ドイツ			SE	スウェーデン		
DK	デンマーク						
EE	エストニア						

## 明 細 書

## 眼科用医薬組成物

## 5 技術分野

- 本発明はサブスタンス P の C 末端側のテトラペプチドである P h e - G l y - L e u - M e t - N H <sub>2</sub> (以下、F G L M とする) またはその医薬として許容される塩類を有効成分とする眼科用医薬組成物に関するものである。特に、成長因子の 1 つであるインシュリン様成長因子 - I (以下、I G F - I とする) をもう一つの有効成分とし、それらの成分を配合または併用することの特徴とした、角膜上皮の創傷治癒促進作用を有する角膜障害治療剤に関するものである。

## 15 背景技術

- 角膜は直径約 1 c m、厚さ約 1 m m の透明な無血管の組織である。角膜の透明性は視機能に重要な影響を与えており、角膜における種々の生理生化学的現象は、主として角膜の透明性の維持ということを目的として機能している。
- 20 角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎またはドライアイ等の種々の疾患により引き起こされた角膜上皮欠損は、混合感染の併発がなければ自然に修復する。しかし、何らかの理由で修復が遅延したりあるいは修復が行われずに上皮欠損が遷延化すると、上皮の正常な構築に悪影響を与えるのみならず、実
- 25 質や内皮の構造や機能まで害される。従来からの治療法の原理は、外界の刺激から角膜表面を保護することにより自然に上皮が伸展して欠損部の再被覆をはかるという受動的なものである。近年、細胞生物学の発展に伴い、細胞の分裂・移動

・接着・伸展等に関与する因子が解明されており、角膜上皮欠損の修復には、角膜上皮の伸展を促進する化合物が重要な役割を担うことが報告されている（臨眼，46，738-743（1992）、眼科手術，5，719-727（1992））。

- 5      ところで、F G L Mはアメリカ特許3 8 6 2 1 1 4号公報に開示されているサブスタンスPのC末端側のテトラペプチドであり、降圧作用を有することが該公報に記載されている。サブスタンスPは血管拡張、平滑筋収縮、唾液腺の分泌促進、利尿作用等を示す1 1個のアミノ酸からなるポリペプチドである。サブスタンスPについては眼科領域においても、眼障害における結膜杯細胞の異常分泌の改善が開示されていたり（国際特許W O 9 5 / 1 3 0 8 7号公開公報）、角膜炎等の炎症時におけるサブスタンスPの動態が報告されている（日本眼科学会雑誌，91，982-987（1987）、日本眼科学会雑誌，92，448-452（1988））等、さまざまな研究がなされているが、その部分ペプチドであるF G L Mについての眼科領域に関する報告はない。
- 10
- 15

- 一方、インシュリン様成長因子は、表皮成長因子、繊維芽細胞成長因子、血小板由来成長因子、形質転換成長因子等のように、正常ヒト細胞の成長を調節している成長因子の1つで、I G F - I とインシュリン様成長因子-II（以下、I G F - IIとする）がある。最近、I G F - I が甲状腺細胞の増殖を刺激すること（J. Biol. Chem., 264，18485-18488（1989））や、I G F - IIが筋の成長や分化を調節すること（Hum. Mol. Genet., 3，1117-1121（1994））等も報告されている。
- 20
- 25      眼科領域においても、I G F - I、I G F - IIおよびそれらの機能的誘導体が網膜ニューロンの生存を促進させること（特表平7 - 5 0 0 8 3 9号公報）、I G F - IIが角膜移植

時の損傷を始めとする広範囲のあらゆる傷の治療に有効であること（特開昭63-233925号公報）、上記の成長因子を含む溶液を用いることによって移植に供される角膜等の眼組織を低温状態で新鮮な組織状態で保存することが可能であること（特開平5-25001号公報、特開平6-48901号公報）が開示されている。さらに、一般的に成長因子を含むゲル配合物が前眼部を始めとする創傷の治療に有効であることも開示されている（特開平2-112号公報）。しかしながら、該公報で具体的に開示されている成長因子は表皮成長因子だけであり、IGF-Iの効果については記載されていない。ところで、IGF-IIは上述のように角膜移植時の損傷等の治療に有用であることは知られているが、IGF-Iについては角膜上皮の創傷治療に影響を及ぼさないことが報告されているにすぎない（Connect. Tissue, 27, 65 (1995)）。

サブスタンスPは、それだけでは角膜上皮の創傷治療に影響を及ぼさないが、成長因子のうち表皮成長因子（Prog. Med., 13, 2626-2627 (1993)）やIGF-I（Connect. Tissue, 27, 65 (1995)）と共存すると角膜上皮の創傷治療を促進することが報告されている。しかしながら、サブスタンスPのどの部分が活性発現部位なのかは明らかにされていない。

上記のように、サブスタンスPの最小活性発現部位を見つけ出し、その最小単位の化合物の眼科領域についての作用、特に角膜障害に対する作用についての研究は非常に興味ある課題であった。

### 発明の開示

本発明者等はサブスタンス P の C 末端側の部分ペプチドに着目し、角膜障害に対する作用を検討した。その結果、サブスタンス P の C 末端側のテトラペプチドである F G L M が、  
5 I G F - I と共存することで角膜上皮の創傷治癒を促進し、かつ、F G L M がこの作用を発現するサブスタンス P の部分ペプチドの最小単位であることを見い出した。すなわち、F G L M の眼科用医薬組成物としての新しい用途を見い出すとともに F G L M またはその医薬として許容される塩類に、  
10 う一つの有効成分として I G F - I を用いると、種々の要因により角膜が損傷を受けた状態にある角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎またはドライアイ等の角膜障害の治療剤として有用であることが見い出された。

15 F G L M はサブスタンス P の C 末端側のテトラペプチドで、  
P h e - G l y - L e u - M e t - N H <sub>2</sub> の構造を有するものである。P h e、L e u および M e t については L- 体、D- 体、DL- 体が存在するが、それらはすべて本発明に含まれる。より好ましい形態はすべて L- 体の化合物である。

20 F G L M の医薬として許容される塩類としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等が挙げられる。

本発明でいう角膜障害とは、種々の要因により角膜が損傷  
25 を受けた状態にある角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎、ドライアイ等をいう。

F G L M および I G F - I の有用性を調べるべく、角膜障害への影響を検討した。詳細については後述の薬理試験の項

で示すが、F G L MとI G F - Iの共存によって、角膜片の組織培養系における角膜上皮の伸展ならびに角膜上皮剥離後の創傷治癒を促進することを認めた。このことから、F G L MおよびI G F - Iは、角膜障害、すなわち種々の要因により角膜が損傷を受けた状態にある角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎、ドライアイ等、特に角膜上皮剥離およびドライアイの治療に有用であることが明らかとなった。

F G L Mまたはその医薬として許容される塩類、およびI G F - Iは、経口でも、非経口でも投与することができ、それらの有効成分を配合または別々に調剤したものを併用してもよい。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、特に点眼液、眼軟膏等の点眼剤が好ましい。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて加えればよい。また、点眼液であれば、塩化ナトリウム等の等張化剤、リン酸ナトリウム等の緩衝化剤、塩化ベンザルコニウム等の防腐剤等を用いて製剤化することができる。p Hは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、4～8の範囲が好ましい。眼軟膏であれば、白色ワセリン、流動パラフィン等の汎用される基剤を用いて調製することができる。

投与量は症状、年令、剤型等によって適宜選択できる。経口剤であれば F G L M またはその医薬として許容される塩類、および I G F - I の投与量は通常 1 日当りそれぞれ 0. 1 ~ 5 0 0 0 m g ( F G L M として) および 0. 0 0 1 ~ 1 0 0 m g、好ましくはそれぞれ 1 ~ 1 0 0 0 m g ( F G L M として) および 0. 0 1 ~ 1 0 m g であり、投与は 1 回でまたは数回に分けて行なうことができる。また、点眼剤であればそれぞれの有効成分の濃度は 0. 0 0 1 ~ 1 0 % ( w / v ) ( F G L M として) および 0. 0 0 0 0 1 ~ 0. 1 % ( w / v )、好ましくは 0. 0 1 ~ 1 % ( w / v ) ( F G L M として) および 0. 0 0 0 1 ~ 0. 0 1 % ( w / v ) であり、投与は 1 日 1 ~ 数回点眼する形で行なうことができる。

以下に、製剤例および薬理試験の結果を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

### 発明を実施するための最良の形態

#### [製剤例]

本発明に用いられる代表的な製剤例を以下に示す。

#### 20 1. 点眼剤

以下の処方 of 点眼剤を汎用される方法を用いて調製した。

##### 処方例 1 (点眼液)

1 0 0 m l 中		
	F G L M	1 0 0 m g
25	塩化ナトリウム	9 0 0 m g
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量
	滅菌精製水	適量



処方例 1 と同様にして、F G L M を 1 0 0 m l 中 1 m g 、  
5 m g 、 1 0 m g 、 5 0 m g 、 5 0 0 m g 、 1 0 0 0 m g 含  
有する点眼液を調製することができる。

5 処方例 2 (点眼液)

1 0 0 m l 中

I G F - I	1 m g
塩化ナトリウム	9 0 0 m g
水酸化ナトリウム	適量
10 塩酸	適量
滅菌精製水	適量

処方例 2 と同様にして、I G F - I を 1 0 0 m l 中 0 . 0  
1 m g 、 0 . 0 5 m g 、 0 . 1 m g 、 0 . 5 m g 、 5 m g 、  
1 0 m g 、 5 0 m g 、 1 0 0 m g 含有する点眼液を調製する  
15 ことができる。

処方例 3 (点眼液)

1 0 0 m l 中

F G L M	1 0 0 m g
20 I G F - I	1 m g
塩化ナトリウム	9 0 0 m g
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量
25 処方例 3 と同様にして、F G L M 、 1 m g 、 5 m g 、 1 0 m g 、 5 0 m g 、 5 0 0 m g 、 1 0 0 0 m g 及び I G F - I 、 0 . 0 1 m g 、 0 . 0 5 m g 、 0 . 1 、 0 . 5 m g 、 1 0 m g 、 5 0 m g 、 1 0 0 m g を任意の組み合わせで配合した点	

眼液を調製することができる。

#### 処方例 4 (眼軟膏)

100 g 中

5	F G L M	100 mg
	I G F - I	1 mg
	白色ワセリン	90 g
	流動パラフィン	適量

処方例 4 と同様に、F G L M、1 mg、5 mg、10 mg、50 mg、100 mg、500 mg、1000 mg 及び I G F - I、0.01 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg、1 mg、10 mg、50 mg、100 mg を任意の組み合わせで配合した眼軟膏を調製することができる。

#### 15 2. 錠剤

以下の処方の錠剤を汎用される方法を用いて調製した。

##### 処方例 5

100 mg 中

	F G L M	10 mg
20	乳糖	59.4 mg
	トウモロコシデンプン	20 mg
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	6 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
	ステアリン酸 マグネシウム	0.6 mg

25 上記処方の錠剤に、ヒドロキシプロピルセルロース等のコーティング剤 2 mg を用いてコーティングすることができる。

処方例 5 と同様に、F G L M を 100 mg 中 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、5 mg、50 mg 含有する錠剤を

得ることができる。

#### 処方例 6

1 0 0 m g 中

5	I G F - I	0 . 1 m g
	乳糖	6 9 . 3 m g
	トウモロコシデンプン	2 0 m g
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	6 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	4 m g
10	ステアリン酸 マグネシウム	0 . 6 m g

上記処方の錠剤に、ヒドロキシプロピルセルロース等のコーティング剤 2 m g を用いてコーティングすることができる。

処方例 6 と同様にして、I G F - I を 1 0 0 m g 中 0 . 0 0 1 m g 、 0 . 0 1 m g 、 0 . 0 5 m g 、 0 . 5 m g 、 1 m g 、 5 m g 、 1 0 m g 、 5 0 m g 含有する錠剤を得ることができる。

#### 処方例 7

1 0 0 m g 中

20	F G L M	1 0 m g
	I G F - I	0 . 1 m g
	乳糖	5 9 . 3 m g
	トウモロコシデンプン	2 0 m g
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	6 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	4 m g
25	ステアリン酸 マグネシウム	0 . 6 m g

上記処方の錠剤に、ヒドロキシプロピルセルロース等のコーティング剤 2 m g を用いてコーティングすることができる。

処方例 7 と同様にして、F G L M、0. 1 m g、0. 5 m g、1 m g、5 m g、1 0 m g 及び I G F - I、0. 0 0 1 m g、0. 0 1 m g、0. 0 5 m g、0. 1 m g、0. 5 m g、1 m g、5 m g、1 0 m g を任意の組み合わせで配合した錠剤を得ることができる。

#### [薬理試験]

##### 1) 角膜上皮伸展に対する作用 (in vitro)

雄性日本白色ウサギの角膜を用い、Nishida らの方法 (J. Cell Biol., 97, 1653-1657 (1983)) に準じ、角膜片の組織培養系での角膜上皮伸展長を指標にして角膜上皮伸展に対する影響を検討した。

##### (実験方法)

ウサギ角膜片より切り出した角膜ブロック (1 群 6 個) を、被験化合物を含む培養液 (T C - 1 9 9) 中、3 7 ° C ・ 5 % C O <sub>2</sub> の条件下で 2 4 時間培養した。培養後、角膜ブロックをエタノール-氷酢酸 (容積比 9 5 : 5) 混合液中で固定し、パラフィンで包埋して切片を作製した。切片を脱パラフィンした後、ヘマトキシリン-エオジン染色し、顕微鏡下で上皮細胞層の伸展長を測定した。

コントロールとしては被験化合物を含まない培養液で同様に培養したものを用いた。

##### (結果)

実験結果の一例として、F G L M 単独、I G F - I 単独、F G L M と I G F - I の両方を含む培養液で培養したときの結果を表 1 に示す。また、I G F - I とともに培養液に添加するペプチドを G l y - L e u - M e t - N H <sub>2</sub> (以下、G L M とする)、F G L M、V a l - G l y - L e u - M e t

$-\text{NH}_2$  (以下、VGLMとする)、 $\text{Ile}-\text{Gly}-\text{Leu}-\text{Met}-\text{NH}_2$  (以下、IGLMとする)、 $\text{Tyr}-\text{Gly}-\text{Leu}-\text{Met}-\text{NH}_2$  (以下、YGLMとする)、  
 $\text{Phe}-\text{Phe}-\text{Gly}-\text{Leu}-\text{Met}-\text{NH}_2$  (以下、  
 5 FFGLMとする) としたときの結果を表2に示す。

【表1】

	伸展長 ( $\mu\text{m}$ )
コントロール	433
10 FGLM ( $20\mu\text{M}$ )	426
IGF-I ( $10\text{ng/ml}$ )	430
FGLM ( $20\mu\text{M}$ ) + IGF-I ( $10\text{ng/ml}$ )	662

【表2】

	伸展長 ( $\mu\text{m}$ )
コントロール	433
IGF-I ( $10\text{ng/ml}$ )	430
+GLM ( $20\mu\text{M}$ )	445
+FGLM ( $20\mu\text{M}$ )	662
20 +VGLM ( $20\mu\text{M}$ )	440
+IGLM ( $20\mu\text{M}$ )	426
+YGLM ( $20\mu\text{M}$ )	433
+FFGLM ( $20\mu\text{M}$ )	655

25 表1に示すように、FGLM単独またはIGF-I単独では角膜上皮の伸展に対する影響は認められなかったが、FGLMとIGF-Iを両方含む培養液で培養をすると、角膜上皮の伸展に対して顕著な促進が認められた。

また、表 2 に示すように、培養液に I G F - I とともに添加するペプチドについては、F G L M または F F G L M を添加した場合は角膜上皮の伸展に対して顕著な促進が認められたが、サブスタンス P の C 末端トリペプチドや F G L M の類似ペプチドを添加した場合は角膜上皮の伸展に対する影響は認められなかった。

## 2) 角膜創傷治癒促進作用 (in vivo)

雄性日本白色ウサギを用い、Cintron らの方法 (Ophthalmic Res., 11, 90-96 (1979)) に準じて角膜上皮剥離を起こさせ、フルオレセイン染色面積を指標として創傷面積を測定し、角膜創傷治癒に対する影響を検討した。

### (実験方法)

角膜上皮剥離を起こさせた後、被験化合物を含む点眼液を 2 時間間隔で 1 日 6 回 ( $50 \mu\text{l}$  / 回) 点眼した。創傷面積を測定する際に、フルオレセイン染色を行い角膜の写真を測定した。撮影した角膜のフルオレセイン染色面積は、画像解析処理システムを用いて算出した。

コントロールとしては被験化合物を含まない基剤を点眼したウサギを用いた。

### 20 (結果)

実験結果の一例として、0.05% (w/v) F G L M 点眼液 (点眼液 F - 3) 単独、0.0001% (w/v) I G F - I 点眼液 (点眼液 I - 6) 単独、0.05% (w/v) F G L M 点眼液 (点眼液 F - 3) と 0.0001% (w/v) I G F - I 点眼液 (点眼液 I - 6) の両方を点眼したときの、上皮剥離直後、12、24、36、48 時間後における創傷面積を表 3 に示す。

【表 3】

		上皮剥離後の創傷面積 (mm <sup>2</sup> )				
		0 時間	1 2 時間	2 4 時間	3 6 時間	4 8 時間
5	コントロール	3 5 . 4	3 1 . 6	2 0 . 6	1 1 . 7	3 . 3
	F G L M	3 5 . 4	3 1 . 0	1 9 . 9	1 0 . 9	2 . 9
	I G F - I	3 5 . 5	3 0 . 3	1 9 . 0	1 0 . 0	2 . 6
	F G L M + I G F - I	3 5 . 5	2 8 . 1	1 0 . 5	2 . 4	0 . 1

10 表 3 に示すように、F G L M 単独または I G F - I 単独では角膜上皮剥離後の創傷治癒に対する影響は認められなかったが、F G L M と I G F - I の両方を点眼すると、創傷治癒に対して顕著な促進が認められた。

15 上記の薬理試験から、サブスタンス P の部分ペプチドの 1 つである F G L M またはその医薬として許容される塩類が成長因子の 1 つである I G F - I と共存することで、角膜上皮の創傷治癒促進作用を有し、種々の要因により角膜が損傷を受けた状態にある角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎またはド  
20 ライアイ等の角膜障害の治療剤として有用であることが見い出された。

また、サブスタンス P の C 末端側のテトラペプチドやペン  
タペプチドでは I G F - I と共存して角膜上皮伸展促進作用  
を認められたが、サブスタンス P の C 末端側のトリペプチド  
25 では認められなかったことから、角膜上皮の創傷治癒促進作用を有するために必要な I G F - I と共存するサブスタンス P の部分ペプチドの最小単位は C 末端側のテトラペプチドであることが明らかとなった。さらに、そのテトラペプチドの

N末端のアミノ酸がP h e 以外では角膜上皮伸展促進作用が認められなかったことから、角膜上皮の創傷治癒促進作用を有するために必要なI G F - I と共存するテトラペプチドはサブスタンスPのC末端側のテトラペプチドであるF G L M  
5 でなければならないことが明らかとなった。

10

15

20

25



## 請求の範囲

1. P h e - G l y - L e u - M e t - N H <sub>2</sub> またはその医薬として許容される塩類を有効成分とする眼科用医薬組成物。

2. P h e - G l y - L e u - M e t - N H <sub>2</sub> またはその医薬として許容される塩類を有効成分とする角膜障害治療剤。

3. P h e - G l y - L e u - M e t - N H <sub>2</sub> またはその医薬として許容される塩類、およびインシュリン様成長因子 - I を有効成分とする角膜障害治療剤。

4. 角膜障害が角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎またはドライアイである請求項 2 または請求項 3 記載の角膜障害治療剤。

5. 角膜障害が角膜上皮剥離またはドライアイである請求項 2 または請求項 3 記載の角膜障害治療剤。

6. 剤型が点眼剤である請求項 2 から請求項 5 のいずれかに記載の角膜障害治療剤。

7. P h e - G l y - L e u - M e t - N H <sub>2</sub> またはその医薬として許容される塩類、およびインシュリン様成長因子 - I を有効成分とする角膜上皮伸展促進剤。

8. 剤型が点眼剤である請求項 7 記載の角膜上皮伸展促進剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02015

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K38/07

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K38/07

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Connect. Tissue, Vol. 27, No. 1 (1995), p. 65	1 - 8
A	US, 3862114, A (ICI Australia Ltd.), January 21, 1975 (21. 01. 75) (Family: none)	1 - 8
PA	US, 5616562, A (Murphy, C.J. and others), April 1, 1997 (01. 04. 97) (Family: none) (Refer to column 3, lines 25 to 41; column 5, line 22 to column 6, line 7; example 1; Figs. 1 to 3)	1 - 8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 1, 1997 (01. 09. 97)

Date of mailing of the international search report

September 9, 1997 (09. 09. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> A 61 K 38/07

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> A 61 K 38/07

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Connect. Tissue, vol. 27, no. 1 (1995), p. 65	1-8
A	US, 3862114, A (ICI Australia Limited), 21. 1月, 1975 (21. 01. 75), ファミリー無し	1-8
PA	US, 5616562, A (Murphy, C. J. 他) 01. 4月, 1997 (01. 04. 97), ファミリー無し (第3欄25-41行、第5欄22-第6欄7行実施例1及び図1-3参照)	1-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 09. 97

国際調査報告の発送日

09.09.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4 C

9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3453